

⑤1

Int. Cl. 2:

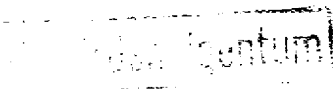
**A 61 K 37/48**

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**



**DE 28 19 129 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 28 19 129**

②1

Aktenzeichen:

P 28 19 129.9-41

②2

Anmeldetag:

29. 4. 78

④3

Offenlegungstag:

15. 11. 79

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1 —

⑤4

Bezeichnung:

Mittel zur Behandlung nicht-infektiöser Hauterkrankungen

⑦1

Anmelder:

Köhler, Valentin, Dr.med.; Köhler, Julian; 8702 Gerbrunn

⑦2

Erfinder:

gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

**DE 28 19 129 A 1**

Dr. Hans-Heinrich Willrath †  
Dr. Dieter Weber  
Dipl.-Phys. Klaus Seiffert  
PATENTANWÄLTE

2819129

D - 6200 WIESBADEN 1, 28.4.1978  
Postfach 6145  
Gustav-Freytag-Straße 25 Dr. We/Tü  
☎ (0 61 21) 37 27 20  
Telegrammadresse: WILLPATENT  
Telex: 4-186 247

Dr. med. Valentin Köhler und Dr. Julian Köhler  
8702 Gerbrunn, Gieshügeler Straße 65

---

Mittel zur Behandlung nicht-infektiöser  
Hauterkrankungen

---

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Mittel zur Behandlung nicht-infektiöser Hauterkrankungen, enthaltend  $\beta$ -Glucuronidase in einem üblichen pharmazeutischen oder kosmetischen Trägermaterial.
2. Mittel nach Anspruch 1 in einer örtlich applizierbaren Form, besonders als Salbe, Crème oder Lösung.
3. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Cortison und/oder wenigstens ein Cortisonderivat enthält.

909846/0022

Postcheck: Frankfurt/Main 67 63-602

Bank: Dresdner Bank AG, Wiesbaden, Konto-Nr. 276 807

ORIGINAL INSPECTED

4. Mittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Salicylsäure und/oder wenigstens ein Salicylsäurederivat enthält.
5. Mittel nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es je g Cortison und/oder Cortisonderivat und/oder je g Salicylsäure und/oder Salicylsäurederivat 5 bis 3000, vorzugsweise 20 bis 1500 internationale Einheiten (U)  $\beta$ -Glucuronidase enthält.
6. Mittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es wenigstens eine physiologisch verträgliche Magnesiumverbindung, vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 1,0 g je 100 g des Mittels, enthält.

909846/0022

## Mittel zur Behandlung nicht-infektiöser Hauterkrankungen

---

Zur Behandlung nicht-ansteckender Hauterkrankungen, insbesondere solcher, deren Symptome Schuppenbildung einschließen, ist eine Reihe von Mitteln bekannt, die teils pflanzlichen Ursprungs sind, teils synthetische organische Verbindungen und teils Naturstoffe oder Naturstoffderivate enthalten. Zu letzterer Gruppe gehören beispielsweise Cortison und Cortisonderivate, doch ergeben diese wie auch alle anderen bekannten Hautbehandlungsmittel nur eine symptomatische Therapie und keine Kausaltherapie. Hinzu kommt, daß verschiedene dieser Mittel, wie beispielsweise Cortison und dessen Derivate, bei Langzeitbehandlung häufig unerwünschte Nebenwirkungen ergeben, wie lokale Gewebeschädigungen mit Infektanfälligkeit, verzögerte Wundheilung oder Allgemeinschädigung.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand nun darin, neue Mittel zur Behandlung nicht-ansteckender Hautkrankheiten und zur Verbesserung der Hautbeschaffenheit zu bekommen, die die Nachteile bekannter Mittel vermeiden, eine Kausaltherapie ergeben, erhöhte Wirksamkeit besitzen und keine schädlichen oder unangenehmen Nebenwirkungen haben.

Die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung nicht-ansteckender

909846/0022

Hauterkrankungen enthalten  $\beta$ -Glucuronidase in einem üblichen, pharmazeutischen oder kosmetischen Trägermaterial.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die  $\beta$ -Glucuronidase in pharmazeutischen oder kosmetischen Mitteln kurativ oder prophylaktisch gegen solche Hauterkrankungen oder unerwünschten Strukturveränderungen der Haut, die nicht auf infektiöser Ursache beruhen, nicht nur zu einer Milderung der Symptome, sondern zu einer Kausaltherapie (Situationstherapie) und damit zu einem Aus- und Abheilen der Krankheit führt. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung Schuppenbildender Hauterkrankungen unterschiedlicher Ursache, wie beispielsweise zur Behandlung von Psoriasis, Akne, seborrhoischer und hyperkeratorischer Ekzeme, von Hautjucken (Pruritis senilis), von Exanthemen und Effloreszenz oder Kontaktekzemen. Besondere Bedeutung haben die Mittel zur Behandlung von Psoriasis, einer akuten oder chronischen entzündlichen Hauterkrankung, die in der eruptiven Form zu Hautjucken führt. Die Mittel sind gegen Schädigungen oder Erkrankungen der Körperhaut oder Kopfhaut brauchbar, auch prophylaktisch, und sie sind brauchbar als medizinische Mittel zur Rehabilitierung von Haut und Schleimhaut und als kosmetische Mittel zur Auffrischung, Glättung und Turgesierung der Haut. Besonders zweckmäßig sind sie zur Wiederherstellung der physiologischen Verhältnisse an Haut und Schleimhaut im Hinblick auf wiedergewonnene Bakterizidie und für perkutane Anwendung bei Arthritis psoriatica.

909846/0022

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können auf unterschiedliche, an sich bekannte Weise appliziert werden, wie peroral bei Säuglingen, rectal oder durch Injektion bei Erwachsenen. Die bevorzugte Applikationsweise ist jedoch die örtliche Anwendung als Lösung, Emulsion oder Suspension in üblichen lokal anwendbaren Trägermaterialien. Beispiele hierfür sind Salben, Puder oder Lotionen in hierfür üblichen Trägermaterialien, wobei Lösungen wässriger, alkoholischer oder wässrig-alkoholischer Natur sein können.

Es ist besonders überraschend, daß  $\beta$ -Glucuronidase lokal anwendbar ist, was bei Hauterkrankungen im Regelfall die günstigste Applikationsform darstellt. Bei lokaler Anwendung gelangt die angebotene  $\beta$ -Glucuronidase schnell zur Resorption, was zu einem entsprechend schnellen Anstieg des Glucuronidasespiegels im Blut führt.

Die  $\beta$ -Glucuronidase ist ein ubiquitäres körpereigenes Enzym, dessen Funktion der Hydrolyse von Glucuroniden bekannt ist. Eine pharmazeutische oder kosmetische Anwendung dieses Enzyms war bisher aber nicht bekannt. Die  $\beta$ -Glucuronidase ist im Handel erhältlich und wird aus biologischem Material (Rinderleber, Schnecken, Coli-Bakterien u.a.) gewonnen.

Die erfindungsgemäßen Mittel können die  $\beta$ -Glucuronidase als Monosubstanz isoliert oder als Bestandteil von Naturprodukten oder Naturproduktkonzentraten enthalten. Beispielsweise ent-

909846/0022

hält Muttermilch  $\beta$ -Glucuronidase in erhöhter Menge und könnte daher als  $\beta$ -Glucuronidaseträger in die erfindungsgemäßen Mittel eingearbeitet werden, wie in Säuglingsnahrung.

Als Trägermaterialien, die insbesondere für örtliche Applikation geeignet sein sollen, kommen feste, halbfeste oder flüssige Substanzen in Betracht. Flüssige Trägermaterialien sind beispielsweise Lösungsmittel oder Suspensionsmittel, wie wäßrige Äthylalkohollösungen oder Wasser. Andere flüssige Trägermaterialien sind Sprühflüssigkeiten, die mit Hilfe eines Treibgases etwa als Aerosol örtlich aufgebracht werden, wie Syrupe oder Emulsionen. Halbfeste Trägermaterialien sind Salbengrundlagen und Crèmes, die zum Aufstreichen auf der Haut geeignet sind. Feste Trägermaterialien sind übliche Puder, wie Talcumpuder oder dergleichen.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten, je nach dem verwendeten Trägermaterial und der beabsichtigten Anwendung, gewöhnlich etwa 0,1 bis 50, vorzugsweise 0,1 bis 10, besonders 0,5 bis 6 Einheiten (U) je Gramm des Trägermaterials.

Die Wirkung der  $\beta$ -Glucuronidase läßt sich erfindungsgemäß durch Kombination mit Salicylsäure oder wenigstens einem Salicylsäurederivat steigern. Auf diese Weise kommt man zu einer potenzierten Wirkung der  $\beta$ -Glucuronidase. Als Salicylsäurederivate kommen hier beispielsweise deren Salze, Ester und Äther oder acylierten Derivate in Betracht. Bei der Auswahl ist

909846/0022

selbstverständlich darauf zu achten, daß nur ungiftige und bei der speziellen Applikationsweise verträgliche Salicylsäurederivate eingesetzt werden. Spezielle Beispiele solcher Derivate sind die Alkalisalze, wie das Natriumsalz von Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Salicylsäureäthylester oder Salicylsäureäthyläther. Es ist bevorzugt, die  $\beta$ -Glucuronidase mit Salicylsäure oder deren Derivaten in solchen Mengen zu kombinieren, daß je g Salicylsäure und/oder Salicylsäurederivat 5 bis 3000, vorzugsweise 20 bis 1500 Einheiten (U)  $\beta$ -Glucuronidase in den Mitteln nach der Erfindung enthalten sind.

Die schnelle Resorption der  $\beta$ -Glucuronidase bei örtlicher Aufbringung kann, wenn erwünscht, durch Kombination mit Cortison oder Cortisonderivaten verzögert und somit eine Langzeitwirkung erreicht werden. Bei den Cortisonderivaten handelt es sich um die Glucocortikoide, wie Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednazat, Prednyliden, Prednison, Meprednison und deren Salze, wie Acetate, Phosphate, Hemisuccinate, Pivalate, Butylacetate, Glycolate, Tetrahydrophthalate, Sulfobenzoate usw., sowie halogenierte Glucocortikoidderivate. Bezüglich der Cortisonderivate wird beispielhalber auf "Index Pharmacorum, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, Seite 227 ff." hingewiesen.

Cortison und/oder Cortisonderivate (Glucocortikoide oder Cortikosteroide), die allgemein als Gruppe der Cortisone zusammengefaßt werden, werden vorzugsweise mit der  $\beta$ -Glucuronidase

909846/0022



in solchen Mengen kombiniert, daß je g von Cortison und/oder dessen Derivaten 5 bis 3000, vorzugsweise 20 bis 1500 internationale Einheiten (U)  $\beta$ -Glucuronidase in den erfindungsgemäßen Mitteln enthalten sind. Weitere Beispiele brauchbarer Cortisonderivate sind Cortisol, Corticosteron, Cortexon und Cortexolon.

Zweckmäßig enthalten die Mittel auch wenigstens eine Magnesiumverbindung, wie Magnesiumchlorat, vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 1,0 g je Gramm des Mittels, wie z. B. 0,004 g/g des Mittels.

Im übrigen können die erfindungsgemäßen Mittel selbstverständlich weitere übliche Zusatzstoffe enthalten, wenn diese für bestimmte zusätzliche Wirkungen erwünscht sind, wie Vitamine oder Mineralien (wie z. B. 0,0015 g KCl und 0,0045 g  $\text{CaBr}_2$  je Gramm des Mittels).

Die erfindungsgemäßen Mittel werden gewöhnlich zwei bis drei Mal täglich appliziert und leicht einmassiert und mit einer Schutzabdeckung versehen. Die Tagesdosis ist unterschiedlich je nach dem individuellen Krankheitsbefall und je nachdem, ob die Mittel prophylaktisch oder kurativ, zu pharmazeutischen oder kosmetischen Zwecken eingesetzt werden. Bei der Behandlung der gesamten Kopf- und Gesichtshaut liegt beispielsweise die Menge etwa zwischen 0,25 und 5 g bei Salben- oder Crèmeanwendung, wenn die obigen Wirkstoffmengen enthalten sind. Unab-

909846/0022

hängig davon, ob Körperhaut oder Kopfhaut behandelt wird, verschwindet der Juckreiz im Regelfall nach 2 - 4 Tagen, die Schuppenbildung beginnt nach 3 - 4 Tagen nachzulassen, nach 3 - 6 Tagen verblaßt die Hautrötung und innerhalb von zwei Wochen bildet sich normal aussehende neue Epidermis von weicher Konsistenz. Bei haarbewachsenen Hautflächen zeigen nach vier- bis sechswöchentlicher Behandlung anfangs kahle Stellen neuen Haarwuchs, und der ursprünglich beobachtete Haarausfall hört nach zwei Wochen auf.

Die Arthritis psoriatica bessert sich nach zwei Wochen nach Lokalbehandlung.

Insbesondere für kosmetische Anwendung ist es bedeutsam, daß die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Mitteln zu einer sich weich anführenden Haut führt, wobei der Feuchtigkeitsgehalt und die Elastizität der Haut zunimmt, und außerdem ist die  $\beta$ -Glucuronidase ein resorptionsbeschleunigender Trägerstoff für andere Kosmetika und Therapeutika.

Die psoriatische Entzündung wird durch die erfindungsgemäßen Mittel bei lokaler Anwendung nicht verstärkt, sondern zur Heilung gebracht.

Beispiel:

In handelsübliche Halog-Creme wurde  $\beta$ -Glucuronidase (aus der Rinderleber) in einer Menge von 1 mg/g eingearbeitet. Außerdem wurden 0,015 g/g Salicylsäure und 0,004 g/g Magnesiumchlorat zugemischt.

909846/0022